

Miejsce kannabinoidów w leczeniu bólu

The place of cannabinoids in the treatment of pain

Streszczenie

Kannabinoidy stanowią kolejną opcję terapeutyczną u pacjentów z bólem. Ich dostępność dla polskich pacjentów aktualnie zagwarantowana prawnie powoduje, że lekarze zajmujący się medycyną bólu powinni starać się zgromadzić jak największą liczbę aktualnych informacji dotyczących miejsca tych leków w leczeniu bólu. Poniższa praca wychodzi naprzeciw tym oczekiwaniom.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 3: 96–101

Słowa kluczowe: kannabinoidy, ból, leczenie

Abstract

Cannabinoids represent another therapeutic option in patients with pain. Their legal availability for Polish patients causes acute pain doctors try to gather the most up-to-date information on the location of these drugs in the treatment of pain. The paper fulfills these expectations.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 3: 96–101

Key words: cannabinoids, pain, treatment

Kannabinoidy zaliczane są do najważniejszych substancji czynnych, które odpowiadają za większość własności psychoaktywnych konopi indyjskich. Zaliczane są do nich również organiczne związki chemiczne oddziałujące na receptory kannabinoidowe, które mogą znaleźć zastosowanie medyczne w różnych wskazaniach [1]. Historia stosowania marihuany w terapii obejmuje tysiące lat. *Cannabis marijuana* stosowana była jako lek do lat 40. XX wieku, kiedy to zniknęła w Stanach Zjednoczonych z grupy farmaceutyków i została zakazana. Jednak nie zaprzestano badań nad czynnymi składnikami marihuany, co w 1964 roku doprowadziło do wyizolowania tetrahydrokannabinolu (THC). Przez kolejne 24 lata dokonano identyfikacji mechanizmu działania THC, co zbiegło się czasowo z odkryciem receptorów kannabinoidowych — CB1 i CB2, odpowiednio w 1988 i w 1990 roku

[1]. Z kolei w 1992 roku potwierdzono, że w organizmie człowieka wytwarzane są endogenne kannabinoidy — wówczas zidentyfikowano anandamid, a w 1995 roku drugi endogenny ligand receptorów kannabinoidowych: 2-arachidonoylglycerol [1–4].

Obecnie znane są specyficzne receptory dla kannabinoidów klasyfikowane jako CB1 i CB2, które różnią się powinowactwem do różnych substancji czynnych i lokalizacją. Molekularny mechanizm działania kannabinoidów wynika z hamowania cykazy adenylanowej, blokowania kanałów wapniowych i indukcji genów o szybkiej transkrypcji [2–4]. Lokalizację receptorów CB1 i CB2 przedstawiono w tabeli 1.

Podstawowa różnica pomiędzy kannabinoidami jest związana z faktem, iż THC jest częściowym agonistą obydwu typów receptorów kannabinoidowych, a jego wiązanie z receptorem jest odpowiedzialne za

Adres do korespondencji: Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego, *Collegium Medicum*

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,

ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 3, 96–101

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Tabela 1. Lokalizacja receptorów kannabinoidowych

Receptor CB1	Receptor CB2
Ośrodkowy układ nerwowy:	Komórki układu odpornościowego
Kora mózgowa	Krwinki białe
Hipokamp	Śledziona
Ciało migdałowe	Astrocyty
Mózdzek	Dolne drogi moczowe
Zwoje podstawne	
Istota czarna	
Rdzeń kręgowy	
Interneurony rdzenia	
Obwodowo:	
Zakończenia nerwów obwodowych	
Śledziona	
Serce	
Płuca	
Przewód pokarmowy	
Nerki	
Pęcherz moczowy	
Narządy rozrodcze	

efekty psychoaktywne. Ponadto, THC wiąże się także z innymi rodzajami receptorów nie będących receptorami kannabinoidowymi, co powoduje działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwwymiotne, przeciwpyszotyczne, anksjolityczne i przeciwdrgawkowe. Za ten ostatni efekt jest odpowiedzialny kannabidiol zaliczany również do kannabinoidów [2–6].

THC dostaje się do krwi bardzo szybko po podaniu w przypadku inhalacji (palenia), ale znacznie wolniej w przypadku podania drogą doustną. Wraz z krwioobiegiem THC dostaje się do mózgu, gdzie molekule chemiczne odszukują receptory CB1, będące integralną częścią tulejki nerwu presynaptycznego. Receptory CB1 w większości są rozsiane po centrach skojarzeniowych i limbicznych mózgu, ale w największej ilości występują w hipokampie, w śródmózgowiu. Hipokamp w organizmie człowieka jest między innymi odpowiedzialny za zjawisko krótkiej pamięci. Oprócz hipokampu, znaczna ilość receptorów CB1 znajduje się w mózdzku (*cerebellum*) i w obszarze zwojów podstawy. Po wychwyceniu THC, receptory CB1 aktywują G-proteiny, która uruchamia proces elektro-chemiczny, będący podstawowym sposobem komunikacji interneuronalnej [1, 4, 6, 7]. Stymulacja receptorów CB1 reguluje czynność układu GABA-ergicznego, glutaminergicznego i dopaminergicznego oraz aktywuje kanały potasowe i potencjałozależne kanały wapniowe, z kolei stymulacja receptorów CB2 moduluje odpowiedź immunologiczną, działa przeciwbólowo i przeciwskurczowo, a także koordynuje zaburzenia mikcji. Kluczową rolę w mechanizmie działania kannabinoidów odgrywają kanały wapniowe i sodowe, zależne od napięcia elektrycznego typu N i P/Q, które

są „usypiane” przez bezpośrednie działanie proteiny. Pośrednio — poprzez cyklazę adenylową, zmniejszając poziom enzymu cAMP — jest także „usypiana” aktywność kanału wapniowego typu A, co z kolei zmniejsza aktywność kanałów potasowych i ścieżki kinazy aktywowane mitogenami (MAP kinazy) oraz prowadzi do wystąpienia euforii. Funkcja receptorów CB1 była przez długi czas nieznaną, do odkrycia integralnego dla funkcjonowania mózgu neurotransmitera — anandamidu, którego głównym zadaniem jest ich aktywowanie. THC i anandamid posiadają podobną strukturę chemiczną i należą do grupy kannabinoidów — ponieważ anandamid występuje wyłącznie w mózgu, został nazwany endokannabinoidem [1, 7–9]. THC może oddziaływać na CB1 dlatego, iż „udaje” działanie anandamidu, a zatem w praktyce „oszukuje” nasze receptory. Anandamid i THC odgrywają kluczową rolę w odniesieniu do trzech podstawowych funkcji: bólu, głodu i pamięci.

Układ endokannabinoidowy reguluje homeostazę i spełnia złożone, fizjologiczne funkcje, wykazując działanie immunomodulujące, neuroplastyczne, wpływa na proces uczenia się, modulację emocjonalną, motywację, reguluje apetyt, wpływa na funkcje układu naczyniowego i perystaltykę przewodu pokarmowego. Receptor CB1 wykazuje głównie funkcje hamujące, realizowane poprzez zahamowanie uwalniania neurotransmiterów takich, jak aminokwasy pobudzające i GABA, które z kolei wtórnie regulują uwalnianie innych przekazyńców, takich jak acetylocholina, dopamina, histamina, serotonina, noradrenalina, prostanoidy i peptydy opioidowe [1, 10, 11].

Kannabinoidy stanowią ogólne określenie stosowane dla kilku rodzajów substancji psychoaktywnych, przygotowywanych z konopi indyjskich, do których zaliczane są marihuana, haszysz i olej haszyszowy. Zidentyfikowano 421 substancji należących do 18 różnych grup chemicznych, wśród których jest ponad 50 węglowodorów, w tym silne karcynogeny, takie jak benzopiren i benzoantracen, 103 terpeny, z których większość wywołuje działanie silnie drażniące na drogi oddechowe i 12 kwasów tłuszczowych [1, 4, 5]. W kannabis znajduje się około 60 związków, które występują wyłącznie w konopiach.

W porównaniu z innymi aktywnymi terapeutycznie substancjami, kannabinoidy wyróżnia znaczne bezpieczeństwo, biorąc pod uwagę toksyczność tych związków. Do tej pory nie opublikowano doniesień naukowych dowodzących, że konsumpcja marihuany, bez względu na ilość i siłę działania, doprowadziła do śmiertelnego zatrucia. Zgodnie z danymi Instytutu Medycyny (*The Institute of Medicine*, USA) skutki niepożądane leków na bazie konopi mieszczą się w zakresie efektów akceptowanych dla innych leków.

Tabela 2. Kannabinoidy a izoenzymy cytochromu P-450

Produkt zawierający kannabinoidy	Izoenzym cytochromu P-450 biorący udział w metabolizmie	Izoenzym cytochromu P-450 hamowany przez kannabinoidy	Izoenzym cytochromu P-450 indukowany przez kannabinoidy
Susz do palenia	2C9, 2C19, 3A4	3A4, 2B6, 2C9, 2D6	1A2
Tetrahydrokannabinol	2C9, 3A4	3A4	
Kannabidiol	2C19, 3A4	2B6, 2C9, 2D6, 3A4	
Nabilon	2C9		
Dronabinol	2C9, 3A4	3A4	

Pierwszy produkt dostępny na receptę to Nabilone, syntetyczny analog THC, który wiąże się z receptorami CB1. Drugim produktem jest Marinol, również zawierający syntetyczne kannabinoidy. Zarówno Marinol, jak i Nabilone stosowane są w celu łagodzenia nudności i wymiotów. Stosowany w Polsce lek Sativex na bazie marihuany zawiera standaryzowany ekstrakt z konopi indyjskich, którego głównymi czynnikami składnikami są tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD) [11, 12]. Podawany jest w postaci doustnego aerozolu, który umożliwia dokładne dawkowanie i uzyskanie efektu terapeutycznego bez jednoczesnego uczucia euforii. Sativex jest wskazany w leczeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (MS, *multiple sclerosis*), u których brak jest odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, i którzy wykazują klinicznie znaczącą poprawę objawów związanych ze spastycznością na wstępnym etapie terapii. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w spastyczności w przebiegu SM przewaga kannabinoidów nad innymi lekami miorelaksującymi polega na tym, że w odróżnieniu od innych miorelaksantów (baklofenu, tizanidyny), które działają na wszystkie grupy mięśniowe, kannabinoidy działają wybiórczo wyłącznie na grupy mięśni objęte procesem patologicznym. Kannabinoidy dodatkowo regulują zaburzenia mikcji, które stanowią istotny problem u pacjentów chorych na SM. Leki te znacząco poprawiają również jakość snu.

Kannabinoidy są także stosowane w leczeniu różnych postaci klinicznych zespołów bólowych. Z przeglądu literaturowego wynika, że stosowanie preparatów z konopi indyjskich w przypadku przewlekłego bólu jest powszechnie znane. Dostępne dane jednoznacznie wskazują, że mogą być stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego różnego pochodzenia.

Kannabinoidy wykazują efekt analgetyczny, poprawiają jakość snu i zmniejszają niepokój u pacjentów z uporczywym bólem, u których konwencjonalne terapie zawiodły lub kannabinoidy zostały zastosowane jako terapia uzupełniająca inne metody leczenia bólu. Należy pamiętać, że składniki czynne występujące

w konopiach wykazują istotny wpływ na izoenzymy cytochromu P-450, a efekt ten należy w praktyce uwzględnić zwłaszcza, kiedy kannabinoidy stosowane są w politerapii [2–4, 12, 13]. W tabeli 2 zebrano dane dotyczące wpływu różnych dróg podania kannabinoidów na aktywność izoenzymów cytochromu P-450.

W tabeli 3 zebrano parametry farmakokinetyczne stosowanych w Polsce analgetyków opioidowych, które są istotne dla potencjalnych interakcji farmakokinetycznych u pacjentów przyjmujących jednocześnie opioidy i kannabinoidy.

Skuteczność kannabinoidów wykazano w leczeniu bólu u chorych na nowotwory i w bólu neuropatycznym. Oprócz dolegliwości bólowych, terapia kannabinoidami powinna być rozważana w niektórych postaciach klinicznych padaczki, a także w leczeniu spastyczności u chorych na SM. W badaniach kontrolowanych nie wykazano skuteczności kannabinoidów w leczeniu bólu pooperacyjnego. Kannabinoidy, głównie syntetyczne, znajdują zastosowanie jako leki pomocnicze zarówno w leczeniu nudności i wymiotów, będących głównie objawami niepożądanymi leczenia systemowego, jak i u chorych z zaburzeniami odżywiania, u których kannabinoidy w mechanizmie ośrodkowym zwiększają apetyt [1–5]. W tabeli 4 zebrano dane dotyczące skuteczności THC i kannabidiolu w różnych sytuacjach klinicznych [2–5, 13].

Należy jednak podkreślić, że obecnie kannabinoidy nie powinny być stosowane jako leki pierwszego wyboru, natomiast są zalecane przy nieskuteczności innych metod leczenia, lub kiedy stosowane leczenie jest obciążone występowaniem działań niepożądanych, których nasilenie nie ulega zmniejszeniu pod wpływem leczenia korygującego [2–4].

Nowotwory/glejak

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, iż CBD wykazuje działanie przeciwnowotworowe zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*, co może wskazywać możliwość stosowania CBD w leczeniu chorób nowotworowych. W badaniach na zwierzętach wykazano,

Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne najczęściej stosowanych analgetyków opioidowych

Analgetyk opioidowy	Procent wiązania z białkami krwi	Objętość dystrybucji (l/kg)	Okres półtrwania (godziny)	Metabolizm I fazy	Metabolizm II fazy
Morfina	30	245	3	CYP3A4	UGT2B7
Fentanyl	84	4	3,5	CYP3A4	
Tramadol	20	2,6	6,7	CYP2D6 CYP3A4	
Oksykodon	45	2,6	3,7	CYP2D6 CYP3A4	UGT2B7
Metadon	85–90	1–8	8–59	CYP3A4	
Kodeina	7–25	3–6	3–4	CYP2D6 CYP3A4	UGT2B7
Tapentadol	20	540	4	CYP2D6 CYP2C9 CYP2C19	UGT1A9 UGT2B7
Petydyna	40	3–5	4	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19	
Buprenorfina	96	188–335	3–4	CYP3A4 CYP2C8	UGT1A1 UGT1A3 UGT2B7

Tabela 4. Wskazania, w których można rozważyć zastosowanie kannabinoidów

Wskazanie kliniczne	THC	Kannabidiol
Ból neuropatyczny	+++	+
Neuropatia obwodowa indukowana chemioterapią	++	?
Nudności i wymioty indukowane leczeniem systemowym	+++	
Nudności wyprzedzające (antycypowane)	+	
Stymulacja apetytu	++	
Spastyczność w przebiegu SM	+++	+
Zapalenie	+	++
Drgawki	+	+++
Lęk	Dane niejednoznaczne	
Depresja	Wyłącznie jako adiuwant	

że kannabinoidy hamują rozrost guza, indukują apoptozę komórek nowotworowych, hamują angiogenezę i zmniejszają rozsiew.

W 2010 roku wykazano, że kannabinoidy działają synergistycznie w zakresie właściwości przeciwnowotworowych. Zauważono, że kombinacja kannabinoidów występujących w roślinie wykazała znacznie skuteczniejsze efekty w leczeniu nowotworów, w porównaniu do stosowania wyizolowanych związków pojedynczo. W konsekwencji, wielu ekspertów uważa, że kannabinoidy mogą reprezentować nową klasę leków przeciwnowotworowych, które opóźniają wzrost guza, hamują angiogenezę i zapobiegają wystąpieniu przerzutów [2–4].

Stwardnienie rozsiane

Kannabinoidy łagodzą objawy związane z SM, takie jak ból, spastyczność, depresja, zmęczenie i nieдержание moczu. Wpływ dymu z konopi na zmniejszenie natężenia bólu i spastykę u pacjentów z SM został jednoznacznie wykazany w badaniach przeprowadzonych z porównaniem do placebo. Efekty działania dymu z konopi były nieznacznie lepsze, w porównaniu do standardowo przepisywanych leków.

W innych badaniach wykazano, że podawanie THC drogą doustną może wspomagać funkcje odpornościowe u chorych na SM [2–5]. W badaniach klinicz-

nych przeprowadzonych z udziałem 167 chorych na SM wykazano, iż ekstrakt z rośliny Cannabis zmniejszył odczucie bólu, spastyczności i spowodował poprawę kontroli czynności pęcherza moczowego przez okres 434 dni, bez konieczności zwiększania dawki kannabinoidów [4–6].

Świąd skóry

Świąd stanowi objaw związany z licznymi chorobami skóry i drugorzędowy symptom wielu poważnych chorób, takich jak niewydolność nerek bądź wątroby, a także może występować u chorych na nowotwory. W badaniach przeprowadzonych w Polsce wykazano, że miejscowe zastosowanie kremu na bazie endokannabinoidów spowodowało zmniejszenie nasilenia świądu spowodowanego chorobą nerek i nieprawidłową suchą skórą u chorych poddawanych hemodializie. W świetle obiecujących wyników badań, niektórzy dermatolodzy uważają, że kannabinoidy stanowią obiecującą metodę zapobiegania rozwojowi świądu, także u chorych na nowotwory [1–3].

Reumatoidalne zapalenie stawów i inne wskazania

Przeprowadzona metaanaliza badań wskazuje, że terapia reumatoidalnego zapalenia stawów kannabinoidami może korzystnie zmniejszyć odczucie bólu i obrzęk stawów, jak również zapobiegać niszczeniu stawów i postępowi choroby. Inne wskazania

kliniczne, w których można rozważyć podanie kannabinoidów obejmują zespoły neurodegeneracyjne, HIV (*human immunodeficiency virus*), przewlekły ból nienowotworowy, nowotwory, padaczkę i zaburzenia apetytu. Kannabinoidy, głównie syntetyczne wykazują wysoką skuteczność w leczeniu uporczywych nudności i wymiotów, które związane są zarówno z chemioterapią jak i skutkami choroby nowotworowej [4].

Objawy niepożądane i przeciwwskazania

Objawy niepożądane kannabinoidów obejmują:

- ostre zaburzenia pamięci;
- zaburzenia poznawcze;
- zaburzenia koordynacji;
- zaburzenia samooceny;
- dysfunkcjonalność społeczna — praca/szkoła;
- wzrost częstości występowania wypadków komunikacyjnych.

Z kolei wśród objawów niepożądanych o charakterze przewlekłym należy wymienić:

- zaburzenia poznawcze
- zaburzenia przystosowawcze: praca, szkoła
- zapalenie oskrzeli.

W praktyce należy pamiętać zarówno o przeciwwskazaniach, jak i ograniczeniach stosowania kannabinoidów. O ile przeciwwskazania są jednoznaczne, o tyle ograniczenia powinny być indywidualnie rozpatrywane u każdego chorego [1–4]. W tabeli 5 zebrano przeciwwskazania i ograniczenia stosowania kannabinoidów.

Tabela 5. Przeciwwskazania i ograniczenia stosowania kannabinoidów

Przeciwwskazania do stosowania kannabinoidów	Ograniczenia stosowania kannabinoidów
Wiek poniżej 25 roku życia	Prowadzenie pojazdów — niekorzystny wpływ na sprawność psychofizyczną
Ciąża i okres karmienia piersią	Wykonywanie zawodu, w którym istotna jest niezaburzona sprawność psychofizyczna
Psychoza Choroba afektywna dwubiegunowa Zaburzenia psychiatryczne indukowane przez rekreacyjne stosowanie marihuany	Nałogowe palenie tytoniu
Zaburzenia rytmu serca	Hipotonia i hipotensja Aktualnie stosowanie leków mogących indukować hipotonię
Uzależnienie od alkoholu	Aktualne stosowanie leków z grupy benzodwazepin i leków „Z”
Uzależnienie od leków i/lub innych substancji psychoaktywnych Ciężka niewydolność wątroby Ciężka niewydolność nerek Ciężka niewydolność krążenia Mężczyźni planujący potomstwo	Stosowanie silnych inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P-450

Piśmiennictwo

1. Parker L. Cannabinoids and the Brain. The MIT Press. 2017, doi: [10.7551/mitpress/9780262035798.001.0001](https://doi.org/10.7551/mitpress/9780262035798.001.0001).
2. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol*. 2016; 23(6): 398–406, doi: [10.3747/co.23.3487](https://doi.org/10.3747/co.23.3487), indexed in Pubmed: [28050136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050136/).
3. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med*. 2016; 48(3): 128–141, doi: [10.3109/07853890.2016.1145794](https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1145794), indexed in Pubmed: [26912385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26912385/).
4. Young RJ, Nguyen M, Nelson E. *Pain Medicine* Springer, Switzerland 2017.
5. Carroll CB, Bain PG, Teare L, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004; 63(7): 1245–1250, indexed in Pubmed: [15477546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477546/).
6. Gancher ST. *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. Portland, OR: Demos Medical Publishing 2002.
7. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, et al. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001; 57(11): 2108–2111, indexed in Pubmed: [11739835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11739835/).
8. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002; 35(2): 57–61, doi: [10.1055/s-2002-25028](https://doi.org/10.1055/s-2002-25028), indexed in Pubmed: [11951146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951146/).
9. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(4): 459–465, indexed in Pubmed: [12716250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716250/).
10. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014; 82(17): 1556–1563, doi: [10.1212/WNL.0000000000000363](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363), indexed in Pubmed: [24778283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24778283/).
11. Ko GD, Bober SL, Mindra S, et al. Medical cannabis - the Canadian perspective. *J Pain Res*. 2016; 9: 735–744, doi: [10.2147/JPR.S98182](https://doi.org/10.2147/JPR.S98182), indexed in Pubmed: [27757048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757048/).
12. Abrams D. Integrating Cannabis Into Clinical Care. *Current Oncology*. 2016; Suppl 2: 23.
13. Kramer JL. Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2): 109–122, doi: [10.3322/caac.21260](https://doi.org/10.3322/caac.21260), indexed in Pubmed: [25503438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503438/).